

Состав

действующее вещество: levetiracetam;

1 таблетка содержит леветирацетама 500 мг;

вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

пленочное покрытие: опадрай 85F32004: спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, тальк, железа оксид желтый (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с насечкой; с одной стороны от насечки способом тиснения нанесен «ucb», с другой - «500».

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Леветирацетам.

Код АТХ N03A X14.

Фармакодинамика

Активное вещество леветирацетам - производная пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), которая по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетаму недостаточно изучен. На основании проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* предполагают, что леветирацетам не изменяет основные характеристики нервной клетки и нормальную нейротрансмиссию. Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутриклеточный уровень Ca^{2+} путем частичного подавления тока через Ca^{2+} каналы N-типа и снижение высвобождения Ca^{2+} с интранейрональных депо. Он также частично нивелирует угнетение ГАМК и глицин-регулируемого тока, обусловленное действием цинка и β -карболины. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* леветирацетам связывался со

специфическими участками в тканях мозга грызунов. Местом связывания является белок синаптических везикул 2А, участвующий в слиянии везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Родство (в ранговому порядке) леветирацетаму и соответствующих аналогов с белком синаптических везикул 2А коррелировала с мощностью их противосудорожным действием в моделях аудиогенных эпилепсии у мышей. Эти результаты позволяют предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком синаптических везикул 2А может частично объяснять механизм противоэпилептического действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам обеспечивает защиту от судорог в широком спектре моделей парциальных и первинногенерализованныхпадений у животных, не вызывая просудомного эффекта. Основной метаболит неактивен.

У человека активность препарата подтверждена в отношении как парциальных, так и генерализованных эпилептических приступов (эпилептиформные проявления/фотопароксизмальна реакция), что свидетельствует о широком спектре фармакологического профиля леветирацетаму.

Фармакокинетика

Леветирацетам характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью. Фармакокинетика имеет линейный характер и характеризуется низкой меж- и интрасубъектною изменчивостью. После повторного применения препарата клиренс не меняется. Признаков влияния пола, расы или циркадного ритма на фармакокинетику не отмечалось. Профиль фармакокинетики был подобным у здоровых добровольцев и больных эпилепсией.

Благодаря полному и линейному всасыванию уровне препарата в плазме можно предсказать по пероральной дозой леветирацетаму, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому отслеживать плазменные уровни леветирацетаму нет необходимости.

У взрослых и детей отмечалась значительная корреляция между концентрацией препарата в слюне и плазме (соотношение концентраций в слюне/плазме колебалось от 1 до 1,7 после приема таблеток для перорального применения и через 4 часа после приема орального раствора).

Взрослые и подростки.

Всасывания.

Леветирацетам быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная пероральная биодоступность - около 100%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 часа после приема препарата. Равновесное состояние достигается через 2 дня применения препарата дважды в сутки. Максимальная концентрация (C_{max}) обычно составляют 31 и 43 мкг/мл после разовой дозы 1000 мг и повторной дозы 1000 мг дважды в сутки соответственно. Степень всасывания не зависит от дозы и не изменяется при приеме пищи.

Распределение.

Данных о распределении препарата в тканях человека нет. Ни леветирацетам, ни его основной метаболит значительным образом не связываются с белками плазмы крови (<10%). Объем распределения леветирацетаму составляет примерно от 0,5 до 0,7 л/кг, что примерно равно общему объему воды в организме.

Метаболизм.

Метаболизм леветирацетаму у человека незначителен. Основным путем метаболизма (24% дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Изоформы цитохрома P450 не участвуют в образовании основного метаболита - *usb* L057. Гидролиз ацетамидной группы наблюдался в большом количестве тканей, включая клетки крови. Метаболит *usb* L057 фармакологически неактивен.

Также были определены два второстепенных метаболиты. Один образующийся в результате гидроксилирования пирролидинового кольца (1,6% от дозы), второй - в результате размыкания пирролидинового кольца (0,9% от дозы).

Другие неопределенные компоненты составляли лишь 0,6% от дозы.

Взаимного преобразования энантиомеров леветирацетаму или его основного метаболита в условиях *in vivo* не наблюдалось.

В ходе исследований *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит подавляли активность основных изоформ цитохрома P450 человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Также леветирацетам не угнетает глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам проявлял слабое влияние или совсем не влиял на CYP1A1/2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам вызывал слабую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Данные *in vitro* и данные *in vivo* по

взаимодействию с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином указывают на то, что в условиях *in vivo* значимой индукции ферментов не ожидается. Поэтому взаимодействие препарата Кеппра® с другими веществами или наоборот маловероятно.

Вывод.

Период полувыведения препарата из плазмы у взрослых составлял 7 ± 1 ч и не зависел от дозы, пути введения или повторного применения. Средний общий клиренс составлял 0,96 мл/мин/кг.

Основное количество препарата, в среднем 95% дозы, выводилась с мочой (примерно 93% дозы выводилось в течение 48 часов). С калом выводится лишь 0,3% дозы.

Кумулятивное выведение с мочой леветирацетаму и его основного метаболита составило 66% и 24% от дозы соответственно в первые 48 часов. Почечный клиренс леветирацетаму и *ucb* L057 составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует о выводе леветирацетаму путем клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией в канальцах и основной метаболит также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Вывод леветирацетаму коррелирует с клиренсом креатинина.

Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста период полувыведения увеличивается примерно на 40% (10-11 часов). Это связано с ухудшением функции почек у данной популяции (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек.

Видимый общий клиренс леветирацетаму и его основного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата Кеппра® согласно клиренса креатинина (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с анурией в терминальной стадии болезни почек период полувыведения составляет приблизительно 25 и 3,1 часа соответственно в период между сеансами диализа и во время его проведения. В течение типичного 4-часового сеанса диализа выводилось 51% леветирацетаму.

Нарушение функции печени.

Клиренс леветирацетаму не менялся у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс леветирацетаму был пониженным более чем на 50% вследствие сопутствующего нарушения функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Педиатрическая популяция.

Дети 4-12 лет.

После приема разовой дозы (20 мг/кг) у детей, больных эпилепсией (от 6 до 12 лет), период полувыведения леветирацетаму составлял 6 часов. Видимый клиренс, откорректированный с учетом массы тела, был примерно на 30% выше, чем у взрослых пациентов с эпилепсией. После повторного приема внутрь (20-60 мг/кг/сут) у больных эпилепсией детей (4-12 лет) леветирацетам всасывался быстро. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-1 ч после приема дозы. Максимальная концентрация и площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени росли линейно и зависели от дозы. Период полувыведения составляет приблизительно 5 часов; видимый общий клиренс - 1,1 мл/мин/кг.

Показания

Монотерапия (препарат первого выбора) при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет, у которых впервые диагностировано эпилепсией.

Как дополнительная терапия при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей старше 6 лет, больных эпилепсией;
- миоклонических судом у взрослых и подростков от 12 лет, больных ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первинногенерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, больных идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к леветирацетаму или к другим производным пирролидона, а также к любым вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противоэпилептические препараты.

Предрегистрационные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, указывают на то, что леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации существующих противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), а они в свою очередь не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Отсутствуют данные о клинически значимого взаимодействия лекарственного средства у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших до 60 мг/кг/сут леветирацетама.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют, что клиренс леветирацетама на 20% выше у детей, принимающих ферментиндуцирующие противоэпилептические средства. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид.

Пробенецид (500 мг 4 раза в сутки) - препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Однако концентрации этого метаболита остаются низкими.

Метотрексат.

Сообщалось, что одновременное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс метотрексата, что приводит к увеличению/продлению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Уровни метотрексата и леветирацетама в крови следует тщательно контролировать у пациентов, получающих лечение двумя препаратами одновременно.

Пероральные контрацептивы и фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами.

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела)

эндокринные показатели (уровни лютеинизирующего гормона и прогестерона) не менялись. Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина; значение ПВ оставались неизменными. Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетаму при одновременном применении.

Слабительные средства.

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетаму при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогол с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетаму.

Еда и алкоголь.

Степень всасывания леветирацетаму не зависит от приема пищи, но скорость всасывания несколько снижена в случае приема во время еды. Нет данных о взаимодействии леветирацетаму с алкоголем.

Особенности применения

Почечная недостаточность.

Пациенты с почечной недостаточностью могут потребовать коррекции дозы леветирацетаму. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется провести оценку функции почек перед тем, как определять дозу (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Острое поражение почек.

Применение леветирацетаму очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебался от нескольких дней до нескольких месяцев.

Общий анализ крови.

Были описаны редкие случаи снижения количества клеток крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) в связи с применением леветирацетаму, как правило, в начале лечения. Рекомендуется проводить полный анализ крови пациентам, у которых наблюдается значительная слабость, лихорадка, рецидивирующие инфекции или нарушения свертываемости крови (раздел «Побочные реакции»).

Суицид.

У пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами (в т. ч. леветирацетамом), отмечались случаи суицида, попыток суицида, суицидальных мыслей и поведения. Мета-анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических лекарственных средств показал некоторое увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не изучен. В связи с наличием такого риска состояние пациентов следует контролировать по признакам депрессии и/или суицидальных мыслей и поведения и при необходимости корректировать лечение. Пациентов (и их опекунов) следует предупредить о необходимости сообщать о любых симптомах депрессии и/или суицидальных мыслей или поведения своему врачу.

Необычная или агрессивное поведение.

Леветирацетам может вызвать психотические симптомы и нарушения поведения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, которые принимают леветирацетам, следует наблюдать по развитию психических признаков, свидетельствующих о важных изменениях настроения и/или личности. При появлении такого поведения рекомендуется адаптировать лечение или постепенно его отменить. При необходимости отмены лечения см. информацию в разделе «Способ применения и дозы».

Дети.

Препарат в форме таблеток не пригоден для применения младенцам и детям до 6 лет.

Имеющиеся данные в отношении детей не свидетельствуют о существовании влияния на развитие и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на способность к обучению, интеллект, развитие, эндокринные функции, половое созревание и репродуктивную функцию у детей остается неизвестным.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Леветирацетам незначительно или умеренно влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Из-за возможной индивидуальной чувствительности некоторые пациенты могут отмечать сонливость или другие симптомы, связанные с влиянием на центральную нервную систему, особенно в начале лечения или в процессе увеличения дозы. Поэтому таким пациентам следует быть осторожными, занимаясь деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания, например при управлении автомобилем или работе с механизмами. Пациентам рекомендуется воздерживаться от управления

транспортными средствами или работы с другими механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что их способность заниматься такой деятельностью не нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины репродуктивного возраста.

Специальные рекомендации следует предоставить женщинам репродуктивного возраста. Лечение леветирацетамом следует пересмотреть, если женщина планирует беременность. Как и при применении всех противоэпилептических средств следует избегать внезапной отмены леветирацетама, поскольку это может привести кпадению судом, который может иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противоэпилептическими средствами может быть связано с более высоким риском врожденных пороков, чем при применении монотерапии, в зависимости от комбинации препаратов.

Беременность.

Большое количество постмаркетинговых данных, полученных от беременных женщин, принимавших леветирацетам (более 1800 женщин, среди которых 1500 женщин применяли препарат в течение 1-го триместра), не свидетельствуют о повышенном риске значительных врожденных пороков. Существует только ограниченное количество данных о развитии нервной системы детей, подвергшихся воздействию монотерапии препаратом Кеппра® in utero. Однако существующие эпидемиологические исследования (около 100 детей) не свидетельствуют о повышенном риске расстройств или задержки развития нервной системы. Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки это считается клинически необходимым. В таком случае рекомендуется применять самую низкую эффективную дозу.

Физиологические изменения в период беременности могут изменять концентрацию леветирацетама. Во время беременности наблюдалось снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в третьем триместре (до 60% от исходной концентрации до беременности). Следует обеспечить надлежащий клинический надзор за беременными женщинами, которые получают леветирацетам.

Кормления грудью.

Леветирацетам проникает в грудное молоко женщины. Поэтому кормление грудью не рекомендуется. Однако если леветирацетам необходимо применять в период кормления грудью, следует взвесить пользу и риски лечения и важность кормления грудью.

Влияние на репродуктивную функцию.

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию в исследованиях на животных. Потенциальный риск для человека неизвестен, потому что нет доступных клинических данных.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, вместе с пищей или без нее. При пероральном применении леветирацетам может иметь горький привкус. Суточную дозу разделить на 2 равные дозы.

Монотерапия.

Взрослые и подростки в возрасте от 16 лет.

Монотерапии взрослых и детей старше 16 лет следует начинать с рекомендуемой дозы 500 мг/сут (250 мг 2 раза в сутки) с последующим повышением начальной терапевтической дозы до 1000 мг/сутки (до 500 мг 2 раза в сутки) через 2 недели. Возможно повышение дозы на 500 мг/сут (на 250 мг 2 раза в сутки) каждые 2 недели, в зависимости от клинического эффекта. Максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки).

Дети и подростки в возрасте до 16 лет.

Безопасность и эффективность применения препарата Кеппра® детям и подросткам до 16 лет в качестве монотерапии не установлены.

Данные отсутствуют.

Дополнительная терапия.

Дополнительная терапия для взрослых (≥ 18 лет) и подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела от 50 кг.

Начальная терапевтическая доза составляет 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки). Это начальная доза назначается в первый день лечения. В зависимости от клинической картины и переносимости препарата суточную дозу можно увеличить до максимальной 3000 мг/сутки (1500 мг 2 раза в сутки). Изменять

дозу на 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) можно каждые 2-4 недели.

Дополнительная терапия для детей от 6 лет и подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг.

Младенцам и детям до 6 лет желательно применять препарат Кеппра® в форме орального раствора.

Детям старше 6 лет оральный раствор Кеппра® следует применять для дозирования до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемая дозировка невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки.

Следует применять минимальную эффективную дозу. Начальная доза для ребенка или подростка с массой тела 25 кг должна составлять 250 мг два раза в сутки, максимальная доза - 750 мг дважды в сутки.

Детям с массой тела более 50 кг дозы назначают по схеме, приведенной для взрослых.

Вспомогательная терапия для младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев.

Младенцам применяют препарат в форме орального раствора.

Прекращение лечения.

В случае необходимости отмены препарата отлучение рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более - уменьшать дозу 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели, для детей и подростков с массой тела менее 50 кг - уменьшать разовую дозу следует не более чем на 10 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели).

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).

Коррекция дозы рекомендуется пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек (см. Ниже «Почечная недостаточность»).

Почечная недостаточность.

Суточная доза должна быть индивидуально скорректирована в соответствии с состоянием функции почек.

Для корректировки дозы взрослым использовать приведенную ниже таблицу.

Для корректировки дозы по таблице необходимо определить уровень клиренса креатинина (КК) в мл/мин.

УК для взрослых и подростков с массой тела более 50 кг можно рассчитать с учетом концентрации сывороточного креатинина (мг/дл) по формуле:

$$[140 - \text{возраст (года)}] \times \text{масса тела (кг)}$$

$$\text{КК (мл/мин)} = \text{-----} \times 0,85 \text{ (для женщин).}$$

$$72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}$$

Затем КК корректируется в соответствии к площади поверхности тела (ППТ), как показано ниже:

$$\text{КК (мл/мин)}$$

$$\text{КК (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = \text{-----} \times 1,73.$$

$$\text{ППТ пациента (м}^2\text{)}$$

Таблица 1. Режим дозирования для взрослых и подростков с почечной недостаточностью с массой тела более 50 кг.

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²)	Режим дозирования
Нормальная функция почек	> 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая степень	50–79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30–49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	< 30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе (1))	-	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки(2)

(1) В первый день лечения леветирацетамом рекомендуется прием нагрузочной дозы 750 мг.

(2) После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Для детей с почечной недостаточностью дозу леветирацетаму необходимо корректировать в соответствии с почечной функции, поскольку клиренс леветирацетаму связан с почек. Эта рекомендация основывается на

исследования с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Для подростков, детей и младенцев УК в мл/мин/1,73 м² можно рассчитать с учетом концентрации креатинина в сыворотке (мг/дл), применяя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{Рост (см)} \times k_s$$

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{-----}$$

креатинин сыворотки крови (мг/дл)

В возрасте до 13 лет и подростков-девочек $k_s = 0,55$; у подростков-юношей $k_s = 0,7$.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы для детей и подростков с нарушением функции почек с массой тела менее 50 кг

Степень тяжести почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²)	Діти віком от 6 років та підлітки з масою тіла менше 50 кг(1)
Нормальная функция почек	> 80	10–30 мг/кг (0,10–0,30 мл/кг) 2 раза в сутки
Легкая степень	50–79	10–20 мг/кг (0,10–0,20 мл/кг) 2 раза в сутки
Средняя степень	30–49	5–15 мг/кг (0,05–0,15 мл/кг) 2 рази на добу
Тяжелая степень	< 30	5–10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг) 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе (1))	-	10–20 мг/кг (0,10–0,20 мл/кг) 1 раз в сутки(2)(3)

(1) Для дозировку до 250 мг, для доз, не кратен 250 мг, когда рекомендуемая дозировка невозможно получить приемом нескольких таблеток, а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, следует применять оральный раствор Кеппра®.

(2) В первый день лечения рекомендуется применять нагрузочную дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

(3) После диализа рекомендуется применять дополнительную дозу 5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг).

Печеночная недостаточность.

Для пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени клиренс креатинина может не в полной мере отражать степень почечной недостаточности. Поэтому для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73 м² суточную поддерживающую дозу рекомендуется снизить на 50%.

Дети.

Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска в зависимости от возраста, массы тела и рассчитанной дозы.

Лекарственное средство в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Этой группе пациентов желательно применять препарат Кеппра® в форме орального раствора. Кроме того, имеющиеся дозирования таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела до 25 кг, для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, или для применения доз до 250 мг. Во всех вышеприведенных случаях лечение следует начинать препаратом Кеппра®, оральный раствор.

Дети

Лекарственное средство в форме таблеток не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 6 лет. Кеппра®, оральный раствор, следует применять младенцам в возрасте от 1 месяца и детям до 6 лет.

Передозировка

Симптомы.

При передозировке препарата Кеппра® наблюдались сонливость, возбуждение, агрессия, угнетение дыхания, угнетение сознания, кома.

Лечение.

В случае острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Специфического антидота леветирацетаму нет. При необходимости проводить симптоматическое лечение, в т.ч. с использованием гемодиализа (выводится до 60% леветирацетама и 74% основного метаболита).

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях, как назофарингит, сонливость, головная боль, повышенная утомляемость и головокружение. Профиль побочных явлений, приводится, основывается на общем анализе данных

плацебо-контролируемых клинических испытаний по всем показаниям, в которых в общей сложности приняли участие 3416 пациентов, получавших леветирацетам. Эти данные дополняются применением леветирацетама в соответствующих расширенных открытых исследованиях, а также постмаркетинговый опытом. Профиль безопасности леветирацетама, как правило, похож в разных возрастных группах (взрослые и дети) при применении по разным установленным показаниям.

Побочные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях (относительно взрослых, подростков, детей и младенцев в возрасте от 1 месяца) и в течение постмаркетингового периода, указанные в таблице 3 по классам систем органов и по частоте возникновения. Побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности, а их частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$).

Таблица 3

Классы систем органов по MedDRA	Группы по частоте			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	назофарингит			инфекция
Порущення з боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопения, лейкопения	Панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз
Со стороны иммунной системы				Реакция на лекарственное средство с эозинофилией системными проявлениями (DRESS), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксия)

Нарушение питания и обмена веществ		Анорексия	Снижение массы тела, увеличение массы тела	гипонатриемия
Психические расстройства		Депрессия, враждебность / агрессия, тревожность, бессонница, нервозность / раздражительность	Попытки самоубийства, суицидальные мысли, психотические расстройства, аномальное поведение, галлюцинации, гнев, спутанность сознания, панические атаки, аффективная лабильность / изменения настроения, возбуждение	Суицид, расстройство личности, наркомания, мышления, депрессия
Со стороны нервной системы	Сонливость, головная боль	Судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	Амнезия, нарушение памяти, нарушение координации / атаксия, парестезии, расстройства внимания	Хореоатетоза, дискинезия, гиперкинезия, нарушение поведенческих функций, энцефалопатия
Со стороны органов зрения			Диплопия, нечеткость зрения	
Со стороны органов слуха и равновесия		Вертиго		
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		Кашель		

Со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота		Панкреатит
Гепатобилиарные нарушения			Отклонение от нормы результатов печеночных проб	Печеночная недостаточность, гепатит
Со стороны почек и мочевыделительной системы				Острое поражение почек
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		высыпания	Алопеция, экзема, зуд	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			Мышечная слабость, миалгия	Рабдомиолиз, повышение уровня креатинфосфата в крови *
Общие нарушения		Астения / повышенная утомляемость		
Травмы, отравления и осложнения процедур			травмы	

* Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами не японского происхождения.

Описание отдельных побочных реакций.

Риск анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетаму с топираматом. При проявлениях алопеции в некоторых случаях отмечалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетаму.

При проявлениях панцитопенией в некоторых случаях наблюдалось угнетение костного мозга.

Случаи энцефалопатии обычно наблюдались в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Дети.

Среди пациентов в возрасте от 1 месяца до 4 лет вообще 190 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 60 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. Среди пациентов в возрасте 4-16 лет в общем 645 пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых и открытых дополнительных исследований. 233 из этих пациентов получали лечение леветирацетамом в ходе плацебо-контролируемых исследований. В обоих указанных возрастных группах эти данные дополнены данными по применению леветирацетаму в послерегистрационный период.

Кроме того, в ходе послерегистрационного исследования безопасности лечения получало 101 младенец в возрасте до 12 месяцев. Новых данных по безопасности применения леветирацетаму младенцам с эпилепсией в возрасте до 12 месяцев получено не было.

Профиль побочных реакций леветирацетаму целом похож в разных возрастных группах и при всех утвержденных показаниях эпилепсии. Результаты безопасности применения препарата у детей, полученные в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, соответствовали профилю безопасности леветирацетаму у взрослых, кроме побочных реакций со стороны поведения и психики, которые у детей были более частыми, чем у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет рвота (очень часто, 11,2%), возбуждение (часто, 3,4%), изменение настроения (часто, 2,1%), аффективная лабильность (часто, 1,7%), агрессия (часто, 8,2%), аномальное поведение (часто, 5,6%) и летаргия (часто, 3,9%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности. У младенцев и детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет раздражительность (очень часто, 11,7%) и нарушение координации (часто, 3,3%) наблюдались с большей частотой, чем в других возрастных группах или в общем профиле безопасности.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по безопасности для детей, которое проводилось с целью доказать не ниже эффективность препарата оценивали влияние леветирацетаму на когнитивные и нейропсихологические показатели у детей в возрасте от 4 до 16 лет с парциальными приступами. Препарат Кеппра® не отличался (не был менее эффективным) от плацебо по изменению от исходного уровня внимания и памяти по шкале Leiter-R, суммарного показателя проверки памяти в популяции в соответствии с протоколом. Результаты, связанные с поведенческими и эмоциональными функциями, указывали на усиление у пациентов, леченных леветирацетамом,

агрессивного поведения, что определялась стандартизировано и систематически, с использованием валидизованных средств (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist - Контрольный список детского поведения Ахенбаха). Однако у пациентов, получавших леветирацетам в ходе долгосрочного открытого исследования последующего наблюдения, в среднем не наблюдалось ухудшение поведенческих и эмоциональных функций, в частности показатели агрессивного поведения ни были хуже исходный уровень.

Отчетность в отношении подозреваемых побочных реакций

Отчетность в отношении подозреваемых побочных реакций после утверждения лекарственного средства важна. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЮСБ Фарма С.А., Бельгия/UCB Pharma S.A., Belgium.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Чемин дю Фориест, в 1420 Браин-льАллеуд, Бельгия/Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgium.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).